UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 31

Sur les Myélites

à la

suite d'Injections d'Acétylarsan

THÈSE

pour le

Doctorat en Médecine

présentée et soutenue en Mai 1947

par

Jacques DARROUZET

EXTERNE DES HÔPITAUX

Membres du Jury

MM. NANTA, *président*
MOREL, *assesseur*
GADRAT, »
GERAUD, »
BAZEX, *suppléant*

NÉRAC
Imp. G. COUDERC

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 31

Sur les Myélites

à la

suite d'Injections d'Acétylarsan

THÈSE

pour le

Doctorat en Médecine

présentée et soutenue en Mai 1947

par

Jacques DARROUZET

EXTERNE DES HÔPITAUX

Membres du Jury

MM. NANTA, *président*
MOREL, *assesseur*
GADRAT, »
GERAUD, »
BAZEX, *suppléant*

NÉRAC
Imp. G. COUDERC

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE & de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : M. CALVET. — *ASSESSEUR* : M. LEFEBVRE
DOYENS HONORAIRES : MM. BARDIER, GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.

ESCAT, RISPAL, DALOUS, LAFORGUE, ARGAUD, MOOG, MERIEL, CAUBET, MAURIN, RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique Médicale	TAPIE ROQUES
Clinique Obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING
Physique Biologique et Médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie Générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique Chirurgicale et Gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS CLERMONT
Histoire Naturelle	DELAS
Clinique Médicale Infantile et Puériculture.	SOREL R.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie Interne	MOREL
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.	ANDRIEU
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	BOULARAN
Clinique des maladies des Voies Urinaires.	FABRE, Pierre
Matière Médicale	VINCENT
Hydrologie Thérapeutique et Climatologie.	MERIEL
Anatomie Pathologique	FABRE, Jacques
Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique Ophtalmologique	CALMETTES
Chimie Biologique	MONNIER
Médecine Légale et Déontologie	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Physiologie	BAISSET
Obstétrique	GUILHEM
Anatomie	COULOUMA

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES
Médecine	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE
Ophtalmologie	DEODATI
Chimie Médicale	VALDIGUIE
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD RIEUNAU DIEULAFE DAMBRIN, Paul
Physique Médicale	MARQUES
Pharmacie	COUTURIER
Chimie Générale Pharmaceutique	BLANC
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'Obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'Anat. Physiol. et Pathol. aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie Pathologique	VALDIGUIE
Chimie Biologique	VALDIGUIE
Chimie Minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique Pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie-Syphiligraphie	BAZEX
Législation Pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Clinique de la Tuberculose	MOREL DAMBRIN, Paul
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOURE
Anatomie Médico-Chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES

Secrétaire de la Faculté : M. DUCROS

La Faculté déclare ne pas être responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 Mai 1891)

Jacques DARROUZET
Externe des Hôpitaux

Sur les Myélites
à la
suite d'Injections d'Acétylarsan

1947
NÉRAC. — IMPRIMERIE G. COUDERC

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548916_0137

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Puissent-ils accepter ce modeste travail comme un gage de tendresse et comme un témoignage de la reconnaissance que je leur dois.

A MON FRÈRE, A MA SŒUR, A MA BELLE-SŒUR

dont l'affectueuse sollicitude m'a constamment soutenu au cours de mes études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu accepter de présider cette thèse.

Respectueux témoignage de reconnaissance.

HOMMAGE DE GRATITUDE A MON JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Pathologie
Interne à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe et à qui je dois le sujet de ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

qui m'a facilité la tâche en m'aidant à obtenir une des observations publiées ici-même.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Ancien Chef de Clinique Dermatologique,
Chargé de cours à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN VALAT
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui sut m'inspirer le goût de la profession médicale.

A MONSIEUR RAOUL PEROUA

le maître éminent de mes premières années.

A MES MAITRES DU LYCÉE D'AGEN

et plus particulièrement à MM. MOURTHE *et* LAFON.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A MES MAITRES DE CONFÉRENCES D'EXTERNAT

LE DOCTEUR FICAT
Chef de Clinique Chirurgicale

LE DOCTEUR PINEL,
Chef de Clinique Médicale

A MES CAMARADES D'ÉTUDES
et spécialement à mes « coéquipiers »
de la Rue des Récollets.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

CHAPITRE I

Historique

Lorsqu'en 1909 les travaux d'Ehrlich eurent fait à l'Arsenic trivalent une si large place dans le traitement de la syphilis, bien des dérivés de l'arsenic pentavalent, Atoxyl, Arsacétine, Hectine notamment, avaient déjà été expérimentés, puis à peu près abandonnés à cause de la fréquence et de la gravité des accidents oculaires (Terrien [70]). Dès lors, la vogue du « 606 » alla croissant, et l'arsénothérapie pentavalente subit une éclipse de plus de dix ans.

Cependant les Arsénobenzènes ne sont pas des médicaments inoffensifs, et dès 1921 les chimistes français et américains s'orientèrent à nouveau dans la voie des acides arsiniques, à la recherche d'une médication moins toxique. Les travaux de FOURNEAU et de ses collaborateurs de l'Institut Pasteur [17-18-19-20] firent connaître l'acide oxyacétylaminophénylarsinique ou Stovarsol. En 1922, les Usines du Rhône préparaient l'Acétylarsan, proche parent du précédent (oxyacétylaminophénylarsinate de diéthylamine).

Les thèses et travaux qui lui furent consacrés dès 1923 témoignaient d'un grand engouement pour ce nouveau mé-

---

NOTE. — Les chiffres arabes correspondent à une référence bibliographique, les chiffres romains à une observation.

dicament : tous les auteurs se plaisaient à souligner son efficacité, égale selon eux à celle des Arsénobenzènes, la facilité de l'administration sous-cutanée, et surtout l'absence d'accidents : LAURENT [37] déclarait en 1927 : « Nous pouvons dire, après six années d'emploi : nous n'avons jamais eu d'accidents graves, ni même sérieux, avec les injections sous-cutanées d'Acétylarsan ».

Toutefois, l'usage du médicament se généralisa, le champ d'expériences s'étendit, et le recul du temps permit de juger de sa valeur sur des documents plus nombreux et plus précis : deux faits s'imposèrent bientôt à l'évidence : l'Acétylarsan est moins actif que les arsénobenzènes, et il détermine des accidents.

Il n'est ni de notre propos, ni de notre compétence d'émettre une opinion concernant l'efficacité réelle du médicament. Citons cependant cette phrase de SEZARY [58], écrite en 1932 : « ...son action cicatrisante est rapide » (sans doute est-ce là le secret de l'enthousiasme des premiers expérimentateurs). « Mais son action profonde est nettement inférieure à celle du 914 et du Bismuth ».

A la même époque, GOUGEROT [26-27] et PETGES [50] se ralliaient à cette opinion, que l'on retrouve également dans les publications étrangères (KOLMER et RULE [30]).

Quant aux accidents déterminés par le médicament, ils sont nombreux et de gravité très inégale.

Nous citerons d'abord ceux qui surviennent en dehors du système nerveux, nous réservant d'étudier séparément les plus intéressants, à savoir les accidents nerveux.

Les auteurs sont à peu près unanimes à signaler la fréquence, après les premières injections, d'accidents digestifs bénins: inappétence, nausées, vomissements, coliques, diarrhée, et d'une hyperthermie en général peu accusée.

En outre, CHATELLIER, MAHOUX et VALDIGUIE [9] GOUGEROT [26], LACAPERE [31], LOUSTE et GRIFFITHS [40], MAHOUX [41], MOULINIÉ [46], signalent des érythèmes, MAHOUX [41] cite un cas d'œdème brusque de la face, LAURENTIER (in thèse MAHOUX) et LASSUEUR [33] ont vu chacun un ictère, PAUTRIER [48] et LASSUEUR [33] font état chacun d'un cas d'érythrodermie.

Parmi les accidents nerveux, certains sont fréquents et bénins : céphalée, asthénie ; d'autres, infiniment plus rares, mais très graves, signalés par LOUSTE et GRIFFITHS [40], BONNEFOUS et LAURENTIER (in thèse MAHOUX), SEZARY [58], WORMS [77], X... [78], unissant dans une symptomatologie complexe convulsions et coma, évoluent parfois vers la mort. Leur pathogénie est probablement différente suivant les cas (Intoxication, Intolérance, Pseudo-urémie).

DRACOULIDES et VEJIRTJIS [15] citent quatre cas de névrite de la VIII[e] paire. Nos recherches sur ce point sont restées infructueuses, et nous n'avons trouvé aucune autre observation d'un tel accident.

Mais l'accident nerveux « princeps », commun du reste à tous les arsénicaux pentavalents, c'est la *névrite optique*. Complication grave, aboutissant parfois à la cécité définitive, observée par nombre de syphiligraphes et d'ophtalmologistes, [6-8-15-40-49-58], elle fit l'objet de remarquables travaux de mise au point de SEZARY, BARBE et DE FONT-REAULX [58 à 64], repris dans les thèses de Mme TISSOT-DAGUETTE [74] et de GUEBEL [28]. Leurs conclusions peuvent se résumer en deux points essentiels : C'est un accident de nature *TOXIQUE*, l'hypothèse de la neuro-réactivation ne pouvant être envisagée que rarement, et seulement lorsque l'examen du liquide céphalo-rachidien témoigne d'une réaction méningée ; et surtout c'est un

accident *EVITABLE* : dans tous les cas étudiés, on retrouve un facteur prédisposant à la névrite optique : soit un facteur tenant au médicament, (erreur de posologie, introduction par voie intraveineuse), soit un facteur inhérent au terrain : lésion antérieure de la rétine ou du nerf optique, lésion antérieure du système nerveux, tabès surtout, « en raison de la fréquence des lésions latentes du nerf optique » lésion rénale, lésion hépatique, débilité, sénilité, alcoolisme.

« La connaissance ainsi éclairée des causes de la névrite optique arsenicale nous permettra d'éviter le plus souvent cette complication » (SEZARY et BARBE [62]).

Nous nous garderons de pénétrer plus avant dans un domaine qui a déjà suscité bien des commentaires.

Nous nous bornerons à décrire une catégorie d'accidents nerveux très peu connus puisqu'ils n'ont fait l'objet que de deux communications aux Sociétés Savantes, à savoir les *MYELITES* consécutives aux injections d'Acétylarsan, myélites authentiques se traduisant essentiellement sur le plan clinique par une paraplégie spasmodique.

A dire vrai, certaines observations connues depuis longtemps signalent l'existence de paraplégies survenues dans des conditions un peu analogues (BERNSTEIN [4], DRACOULIDES et VEJIRTJIS [15], CARLOTTI [8], SEZARY [58]).

Notre travail est avant tout fondé sur la communication de MM. F. THIEBAUT, R. HOUDART et B. BARRÉ à la séance de la Société de Neurologie du 7 Décembre 1944 [73], et sur celle de Monsieur le Professeur J. GADRAT à la séance de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie du 10 Janvier 1946 [21]. Nous y ajouterons une observation personnelle, non publiée, de Monsieur le Docteur CHAVANY, que celui-ci a eu l'extrême obligeance de nous communiquer.

Ces documents récents sont, du moins à notre connaissance, les seuls à conférer aux myélites consécutives aux injections d'Acétylarsan une individualité clinique indiscutable.

Nous tenons à remercier vivement le Docteur CHAVANY et le Docteur THIEBAUT de l'empressement qu'ils ont mis à compléter notre information. Notre gratitude ira surtout à Monsieur le Professeur GADRAT, qui nous a suggéré le sujet de cette thèse, nous a fourni deux des observations qu'elle contient, et n'a jamais cessé d'apporter à notre travail l'appoint précieux de ses conseils.

Nous présenterons d'abord nos quatre observations : Trois d'entre elles, déjà publiées sous une forme résumée dans les communications auxquelles nous avons fait allusion plus haut, ont été complétées par les divers renseignements que nous avons pu recueillir auprès des auteurs. La quatrième est l'observation personnelle du Docteur CHAVANY.

De l'examen de ces observations nous tenterons de dégager l'aspect synthétique, le schéma clinique de l'affection avant d'aborder la discussion des mécanismes pathogéniques susceptibles d'être invoqués.

CHAPITRE II

Observations

OBSERVATION N° I.

(*Due à l'obligeance du Docteur THIEBAUT*)

Mme T..., 40 ans, femme de ménage, entre le 13 Juillet 1944 à l'Hopital de la Pitié pour paraplégie.

Elle a toujours été bien portante. Mariée, deux enfants décédés, un à 16 mois de broncho-pneumonie, un à 22 mois (cause inconnue). Pas de fausse couche. Bien réglée. Mari bien portant, parents bien portants.

En Mai 1943, elle se plaint de fatigue, de bouffées de chaleur et d'éblouissements passagers, surtout au moment des règles. Elle va voir son médecin qui institue un traitement par injections d'Acétylarsan. (Août 1943).

Un mois après la fin de la série apparaissent des troubles de la marche : la malade trébuche et ressent un engourdissement des membres inférieurs du périnée et du bassin ; pas de rétention ni d'incontinence, mais la malade « ne sent pas quand elle urine ni quand elle va à la selle ». Ces troubles persistent deux à trois mois et disparaissent peu à peu.

En Avril 1944, elle retourne voir son médecin bien que ne se plaignant plus d'aucun trouble. On institue cependant une nouvelle série d'Acétylarsan en Mai 1944.

Un mois après la fin de la série, de nouveau fatigue, engourdissement des membres inférieurs. Cet état persiste quelques jours puis brusquement, alors « qu'elle était entrain de donner à manger à ses lapins », la malade tombe et ne peut plus se relever. (29 Juin).

Elle est hospitalisée à la Pitié le 13 Juillet.

EXAMEN DE LA MALADE LE 14 JUILLET 1944

Etat général satisfaisant. Obésité importante.

EXAMEN NEUROLOGIQUE

A) MOTRICITE

Aux membres inférieurs :

Force musculaire considérablement diminuée, pratiquement abolie à droite.

A Droite : Flexion plantaire du pied et des orteils possible mais très limitée. Flexion dorsale impossible.

Flexion de la jambe et de la cuisse impossible. Extension très diminuée.

A Gauche : Etat sensiblement identique, un peu moins marqué cependant en ce sens que l'extension est un peu moins limitée qu'à droite.

Au total, PARAPLEGIE PRESQUE COMPLETE maxima à droite, et prédominant sur les fléchisseurs.

Aux membres supérieurs : La force musculaire semble normale et égale des deux côtés. Cependant, dans l'épreuve du bras tendu, chute du bras droit.

A l'abdomen : Atteinte des muscles abdominaux. La malade ne peut ni gonfler le ventre, ni le rétracter. Conservation des mouvements du diaphragme.

Aux muscles vertébraux : La malade ne peut rester assise dans son lit.

B) TONUS

Membres inférieurs : contracture modérée prédominant sur les extenseurs.

Membres supérieurs : tonus normal.

C) REFLEXES

Tendineux : Partout VIFS. Les rotuliens et les achilléens sont diffusés. Pas de clonus du pied ni de la rotule.

Cutanés : Abdominaux abolis, Plantaire en extension franche. Donc Signe de BABINSKI bilatéral.

Réflexes de défense : Triple retrait par flexion dorsale du pied, également par pincement des téguments. Ces réflexes de défense ne semblent pas remonter au-dessus du pli de l'aîne des 2 côtés.

D) SENSIBILITE

Subjective : Impression d'engourdissement, de picotements dans tous les doigts de la main droite.

Objective

Superficielle : hypoesthésie tactile, thermique et à la douleur (piqûre) jusqu'au territoire de D7. Sensibilité au pincement pratiquement normale sauf dans une zone allant de D9 à L1.

Profonde : Troubles importants de la notion de position des orteils. Au membre supérieur droit, à la main seulement, on note des troubles de la notion de position des doigts, de la notion de mouvement et de la stéréognosie.

E) COORDINATION

Impossible à explorer aux membres inférieurs

Au niveau du membre supérieur droit, dysmétrie et adiadococinésie, en rapport probable avec les troubles de la sensibilité profonde.

F) PAIRES CRANIENNES

Absolument intactes.

G) SPHINCTERS

Incontinence d'urine.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Sérologie : B. W. HECHT, KAHN, MEINICKE négatifs.

Examen ophtalmologique : V. O. D. G. : 2/3 sans correction. Motilité pupillaire, réflexes pupillaires normaux. Champ visuel et fond d'œil normaux.

Ponction lombaire et examen du L. C. R. :

Liquide clair, pas de blocage : épreuve de QUECKENSTED-STOOKY négative - Albumine : 0,22-Cytose : 17 Leucocytes-B. W. : Négatif-Benjoin : 0000 0022 1000 0000.

Examen radiologique de la colonne dorso-lombaire : Pas de lésion osseuse visible. Bonne calcification des corps vertébraux, espaces intervertébraux radiologiquement normaux.

EN RESUME il s'agit d'une malade ayant présenté un épisode d'engourdissement un mois après une première série d'Acétylarsan en Mai 1943.

En Avril 1944, malgré cet incident parétique antérieur, on fait une nouvelle série : un mois après, réapparition du même engourdissement, mais cette fois, brusquement, s'installe une paraplégie totale. Moins d'un mois après, la paraplégie est encore presque complète, modérément spasmodique avec syndrome bipyramidal, troubles des sensibilités superficielles et profondes des membres inférieurs et du membre supérieur droit : C'est une paraplégie CENTRALE, d'origine MEDULLAIRE.

Les données de l'examen radiologique font rejeter l'hypothèse d'une compression de cause osseuse. L'absence de blocage élimine les tumeurs de la moëlle. Tous les tests de

la syphilis étant négatifs, on s'arrête au diagnostic de myélite toxique dûe à l'Acétylarsan et on institue un traitement radiothérapique, associé aux massages et à la strychnine.

EVOLUTION :

5 *Juillet* : Apparition de quelques mouvements volontaires dans le membre inférieur gauche.

18 *Juillet* : La malade peut s'asseoir et urine normalement.

29 *Juillet* : Elle a fait quelques pas, étant soutenue des deux côtés.

Août : Pas de progrès de la marche.

12 *Septembre* : La malade a fait quelques pas seule en se tenant aux lits. Persistance d'un SIGNE DE BABINSKI BILATERAL, et des troubles de la sensibilité profonde à la main droite.

15 *Septembre* : Amélioration progressive.

30 *Novembre* : Persistance de troubles importants de la sensibilité subjective dans les membres inférieurs (fourmillements, frilosité).

Un médecin d'ORLEANS a vu la malade en Juillet 1945, un an après la paraplégie : « Elle marche facilement, n'a plus de troubles sphinctériens, mais conserve des réflexes tendineux exagérés et un léger BABINSKI bilatéral.

Elle est ensuite perdue de vue ».

OBSERVATION N° II.

(*Observation personnelle du Docteur CHAVANY*)
(Non publiée).

F... Irène, 28 ans.

Asthénie chronique. Considérée par son médecin traitant comme une hérédo-syphilitique sans aucune preuve sérologique, sans antécédents nets, sans stigmates patents et soignée comme telle.

Reçoit en Décembre-Janvier 45-46 une série de 15 piqûres bi-hebdomadaires d'Acétylarsan (adulte).

Nouvelle série au début de Mars 1946. Dès la troisième piqûre la malade accuse des sensations d'engourdissements au niveau des deux pieds associées à des fourmillements.

Progressivement le territoire de ces dysesthésies s'étend et se propage vers la racine des cuisses et l'abdomen. En même temps apparaissent des « crampes » dans les cuisses et dans les mollets. Quelques jours après, sensation de faiblesse dans les deux membres inférieurs ; la malade traine les pieds en marchant, accroche le sol avec la pointe, est contrainte de s'arrêter fréquemment. Mictions impérieuses.

Elle a subi 8 piqûres de sa nouvelle série quand elle vient nous consulter le 3 Avril 1946 :

Démarche légèrement spasmodique. Diminution nette de la force musculaire prédominant dans le territoire des raccourcisseurs et plus marquée au niveau du membre inférieur gauche.

Réflexes tendineux vifs aux deux membres inférieurs.

Pas de clonus du pied ni de trépidation épileptoïde.

Signe de BABINSKI net à gauche, douteux à droite.

Réflectivité de défense peu marquée.

Le tonus, normal dans le décubitus dorsal, s'exagère dans la station debout et dans la marche.

Pas de troubles des sensibilités superficielles et profondes.

Pas d'incontinence sphinctérienne, mais persistance de mictions impérieuses.

Les membres supérieurs sont complètement indemnes. Paires crâniennes normales.

Examen oculaire complètement négatif.

Epreuve manométrique de STOOKY négative (7 Avril 1946).

Ponction lombaire : Albumine : 0,22 par litre au tube de SICARD — 2,4 éléments (lymphocytes) par mm3 à la cellule de NAGEOTTE — Benjoin colloïdal négatif — B. W. négatif.

Bien entendu le traitement à l'Acétylarsan est interrompu de façon définitive.

T. A. 12/7 — Urée sanguine 0,35.

Pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

La malade est revue huit mois plus tard. Les troubles sensitifs subjectifs ont disparu quelques jours après la cessation du médicament arsénical. Les troubles moteurs ont un peu regressé, mais beaucoup plus lentement et la malade garde toujours des signes d'atteinte pyramidale. (déficit moteur discret, exaltation des réflexes tendineux, signe de BABINSKI gauche).

On ne voit d'autre explication à cette myélite que les cures antécédentes d'arsenic pentavalent.

OBSERVATION N° III.

(*Monsieur le Professeur GADRAT*).

Mme T..., 45 ans.

Aucun antécédent. Mariée, deux enfants de 18 et 14 ans.

En mars 1941, à l'occasion d'un petit ulcère de jambe post-traumatique et sans doute de nature septique, est mise en traitement à l'Acétylarsan (2 ampoules par semaine). Après la 3me injection, fièvre, céphalée, rachialgie. Le traitement est poursuivi et ces accidents se renouvellent après la 4me et la 5me injections ; deux jours après celle-ci elle éprouve des fourmillements dans les membres inférieurs suivis de gêne de la marche ; le lendemain s'installe une incontinence brusque d'urine.

Nous voyons la malade pour la première fois le 10 *Mars* 1941 ; Elle présente un syndrome paréto-spasmodique des membres inférieurs, prédominant du côté gauche, avec sensation de jambe lourde et difficulté de la marche.

Il existe une hypoesthésie tactile du côté gauche. BABINSKI net à gauche, indifférent à droite.

Réflexes tendineux vifs, clonus vrai, surtout accusé a gauche.

Troubles de la sensibilité profonde, prédominant à gauche, affectant surtout le sens des attitudes segmentaires.

Les troubles sphinctériens ont regressé. Paires crâniennes et organes des sens normaux.

T. A. : 12/7 — Pas d'albuminurie — Rien à signaler au point de vue général.

Ponction lombaire :

— Pression : 30 cm assis.

— Cytose : 0,3.

— Albumine : 0,40.

— B. W. négatif.

— Benjoin : 0000 0222 2200 0000.

La malade est mise en traitement par l'Uroformine intraveineuse (10 injections) et le collargol per os. Elle reçoit ensuite une série de 20 injections intramusculaires de cyanure (Véryl).

Nous revoyons la malade le 2 *Mai* 1941 :

Importante amélioration fonctionnelle : La marche est moins gênée. La force musculaire segmentaire est sensiblement normale du côté des membres inférieurs. Les troubles objectifs de la sensibilité superficielle sont notablement diminués, mais la malade accuse des paresthésies diverses et des causalgies dans le bras droit et la jambe gauche. Les troubles de la sensibilité profonde sont inchangés.

On institue un traitement par radiothérapie sur la moëlle (8 séances, deux champs : cervico-dorsal supérieur et dorsal inférieur — Filtration 1 mm cuivre — Dose par séance : 720 r — Dose totale 5.760 r).

En Juillet 1941 : Les paresthésies superficielles persistent avec légère hypoesthésie tactile de l'extrémité des doigts et des orteils. Les troubles moteurs ont considérablement regressé mais la sensibilité profonde demeure toujours obtuse au niveau des membres inférieurs, à gauche en particulier. Les réflexes tendineux sont toujours vifs, les causalgies persistent avec sensation de constriction thoracique.

En Septembre 1941 la malade reçoit 8 nouvelles séances de radiothérapie médullaire à 700 r par séance.

En Novembre 1941, elle est soumise au Professeur RISER qui prescrit une série d'injections intraveineuses de salicylate de soude, suivie d'une longue série d'injections de Staprolysats. La situation demeure inchangée jusqu'en Octobre 1942.

A cette époque (*Octobre* 1942), on assiste à une POUSSEE AIGUE avec exagération des paresthésies superficielles et des causalgies (bras droit, jambe gauche), les syndromes moteur et réflexe demeurant inchangés. On pratique une nouvelle *ponction lombaire* le 20 Octobre 1942 :

— Pression : 25 cm couché.
— Cytose : 0,3.
— Albumine : 0,45.
— B. W. négatif.
— Benjoin : 0000 0222 2220 0000.

Vers cette époque s'installe une instabilité de position du membre inférieur gauche, réalisant un pseudo-tremblement intermittent de large amplitude.

Depuis ce moment, malgré les multiples traitements mis en œuvre, dont une autre série de séances de radiothérapie,

un traitement thermal à LAMALOU suivi en 1945, la situation demeure inchangée et peut se résumer ainsi :

— Syndrome paréto-spasmodique des membres inférieurs à prédominance gauche.

— Paresthésies superficielles affectant surtout l'extrémité des doigts et des orteils, maxima à droite.

— Causalgies dans la main et le bras droit, la jambe gauche ; douleurs sourdes, profondes, à type cordonnal, affectant surtout la jambe gauche.

— Hypoesthésie superficielle (main droite) sans topographie radiculaire et troubles de la sensibilité profonde, surtout accusés au niveau du membre inférieur gauche.

— Instabilité de position intermittente du membre inférieur gauche au repos.

Les troubles parétiques et plus encore les phénomènes douloureux font de cette malade une impotente définitive dont la capacité fonctionnelle est considérablement réduite.

OBSERVATION N° IV.

(*Monsieur le Professeur GADRAT*)

A) PREMIER EPISODE

M. Jacques L..., 48 ans, électricien, est soigné depuis 1938 pour une glossite plane avec sérologie fortement positive. Il a reçu une cure de Novarsénobenzol, une cure de Bivatol, une cure de Quinby, une cure de pilules de protoiodure de Mercure et 3 cures de 10 jours d'iodure de potassium, le tout sans accidents.

Fin Septembre 1939, on commence une série d'Acétylarsan : après la première piqûre, tiraillements dans la jambe droite ; après la deuxième, impotence relative du membre inférieur droit, fourmillements dans les doigts de la main

gauche. Après la troisième, c'est une paraplégie avec troubles sphinctériens.

Le malade est vu le 6 *Octobre* par le Professeur RISER :

La marche est difficile à cause de la contracture. Impossibilité de soulever la jambe, mais en soutenant la cuisse extension et flexion possibles.

Légère hypoesthésie cutanée à la piqûre jusqu'à la zone claviculaire.

Réflexes rotuliens très vifs, polycinétiques. Achilléens, abdominaux et crémastériens abolis.

Le signe de BABINSKI existe à droite, est indifférent à gauche. Pas de clonus.

Ponction lombaire (9 Octobre).

— Pression : assis : 50 ; Queckensted 70, mais l'ascension et la descente de l'aiguille sont lentes avec de légers ressauts.

— Albumine : 1,20.

— Cytose : 0,4.

— B. W. négatif.

— Benjoin : 0000 2222 2200 0000.

Urines : Sucre = 0 — Albumine = 0.
T. A. 13/8.

Evolution : Ascension progressive et très importante des troubles parétiques. Le 11 Octobre, la paraplégie est complète ; grosse parésie du bras droit, sensation de striction thoracique. Incontinence d'urine et de matières.

Traitement : Septicémine, Vitamine B1 à fortes doses collargol, cyanure de mercure, radiothérapie sur la moëlle (région lombaire et cou).

On note une stabilisation des lésions avec atteinte exclusive des membres inférieurs, d'ailleurs très inégale : à droite grosse spasticité avec BABINSKI et peu de troubles paré-

tiques, à gauche quelques troubles parétiques. Rien aux membres supérieurs. Impuissance génitale. Troubles sphinctériens : difficulté pour uriner : le malade doit pousser 30 secondes et ne sent pas le passage des urines.

Cet état reste stationnaire pendant 4 ans. A partir de l'été 1940 on reprend le traitement spécifique et le malade reçoit : 4 séries de Cyanure, une de Bivatol, une de Néocardyl, plusieurs cures d'iodure de potassium et de protoiodure de Hg per os, plus une nouvelle série de séances de radiothérapie. Les réactions sérologiques sont négativées depuis Mars 1941.

B) DEUXIEME EPISODE

Le malade est vu le 31 Juillet 1944 : depuis 15 jours il présente des troubles de la marche (paraplégie), un état fébrile (39°,8) et une albuminurie.

Progressivement les troubles parétiques gagnent les membres supérieurs.

Le Professeur RISER examine le malade le 2 Août :

Quadriplégie presque complète.

Sensibilité superficielle normale, à tous les modes.

Sensibilité profonde : diapason mal perçu au niveau de la rotule et du trochanter, bien perçu au niveau des crêtes iliaques, du sternum et des membres supérieurs. La notion des attitudes segmentaires est impossible à rechercher. Stéréognosie normale.

Réflectivité : Aréflexie totale (Achilléens, rotuliens, crémastérien, cutanés abdominaux). Signe de MEIGE à gauche, pas de signe de BABINSKI.

Troubles cérébelleux : impossibles à rechercher du fait de la quadriplégie massive.

Troubles sphinctériens : rétention d'urine.

Nerfs crâniens intacts.

Ponction lombaire (31 Juillet 1944).

— Pression : couché 18 — Queckensted 23.
— Cytose : 1,1.
— Albumine : 0,20.
— B. W. négatif.
— Benjoin : 0000 0222 2100 0000.

Azotémie 0,60.

Urines.

— Volume 950 cc.
— Albumine : traces.
— Sucre : 0 — Acétone : 0.
— Urée : 33/1.000.
— Cl : 3/1.000.
— Densité : 1.020.

Traitement : Bevitine, Septicémine, Staprolysats, Naïodine B.

La température baisse progressivement (37° le 5 Août).

Le 5 Août 1944 la force musculaire réapparaît. Rotuliens légers, troubles sphinctériens persistants. Syndrome cérébelleux : hypermétrie surtout à gauche, sans nystagmus.

Le 7 Août 1944, aux membres inférieurs, nette récupération fonctionnelle ; la parésie prédomine à droite.

Aux membres supérieurs, récupération meilleure, force segmentaire presque normale.

Syndrome pyramidal très net : rotuliens exagérés, cutanés abdominaux abolis, achilléens douteux. Signes de BABINSKI et de MEIGE bilatéraux. Réflexes normaux au membre supérieur.

Syndrome cérébelleux : Hypermétrie nette surtout à droite dans l'épreuve « talon-genou ». Dans l'épreuve « doigt-nez », hypermétrie et tremblement. Pas de nystagmus. Si-

gne de ROMBERG difficile à homologuer en raison des troubles moteurs.

Sensibilité : Superficielles normales ; profondes : notion des attitudes et baresthésie normales. Diapason non perçu (malléoles, tibia, crêtes iliaques).

Le 8 *Août,* ébauche de démarche de gallinacé, légère instabilité. Constipation, rétention d'urine, mais les sondages ne sont plus nécessaires.

Le 21 *Août* 1944, démarche de paraplégique. Le malade doit encore s'aider d'une canne. Force segmentaire très diminuée à droite. Bonne récupération à gauche.

Gros troubles de la sensibilité profonde au diapason (disparue dans la moitié inférieure du corps).

Réflexes tendineux normaux, cutanés abdominaux abolis, signes de BABINSKI et de MEIGE bilatéraux.

Syndrome cérébelleux : inchangé.

Par contre, les troubles sphinctériens ont complètement regressé.

EN RESUME : Récidive quadriplégique, troubles sphinctériens, léger syndrome cérébelleux, poussée thermique, albuminurie discrète avec poussée azotémique à 0,60 de courte durée. Régression rapide et retour à l'état antérieur en trois semaines.

ACTUELLEMENT, le malade est toujours paraplégique avec spasmodicité très accusée. C'est un véritable infirme qui marche avec grande difficulté.

CHAPITRE III

Aspect clinique de l'accident

L'analyse des observations précédentes permet de résumer les faits cliniques comme suit :

A) DATE PAR RAPPORT A LA SERIE.

Il existe à ce point de vue une similitude évidente entre les observations II, III et IV : dans ces trois cas les accidents se manifestent précocément, de la première à la cinquième injection. Cependant, la malade de CHAVANY a déjà supporté sans inconvénients une première série d'Acétylarsan.

Par contre, dans l'observation 1, nous voyons les phénomènes myélitiques apparaitre un mois seulement après la fin de la série, et ceci par deux fois, à un an de distance qu'il s'agisse du premier épisode, resté au stade parétique, ou du deuxième, d'allure plus grave.

B) DOSE PROVOCATRICE

Sauf dans l'observation 1, où il a fallu par deux fois la dose totale correspondant à une série (50 cc de solution, soit 12 gr environ du médicament), les accidents apparaissent après une dose relativement faible : 3 à 5 injections de 3cc, soit 9 à 15 cc de la solution d'Acétylarsan, soit encore 2,25 à 3,75 gr du médicament.

C) INCIDENTS PREALABLES

De petits signes d'intolérance se manifestent parfois au début : fièvre, céphalée (Obs. III).

Mais dans tous les cas les accidents ont été précédés de quelques troubles subjectifs de la sensibilité (engourdissements, fourmillements, dysesthésies, crampes, tiraillements) et de légers troubles moteurs (gêne de la marche, fatigabilité, impotence relative).

Somme toute, jamais la myélite n'a frappé le malade sans que quelques prodromes ne viennent témoigner discrètement de l'atteinte du système nerveux.

D) ASPECT NEUROLOGIQUE

1°) LE DEBUT des accidents a été très brusque dans un cas (Obs 1) : La malade, bien qu'étant gênée fonctionnellement, vaque à ses occupations lorsque brusquement, sans transition, elle tombe et ne peut plus se relever.

Dans les trois autres cas, le malade entre dans sa paraplégie progressivement, en quelques jours, l'intensité des signes suivant une progression rapide, mais régulière.

Quoiqu'il en soit le tableau clinique du début serait incomplet si nous ne mettions l'accent sur la constance des troubles sphinctériens : apparus précocement avant même la paraplégie, et parfois brusquement, (Obs. III), ils sont d'intensité variable : importants le plus souvent, réduits dans l'observation II à des mictions impérieuses.

2°) A LA PERIODE D'ETAT, ce sont les troubles moteurs qui dominent la scène clinique, et si le déficit de la fonction motrice n'est pas toujours d'une égale intensité, l'examen n'en révèle pas moins, dans toutes nos observations, un syndrome bipyramidal médullaire, à prédominance unilatérale, quelquefois incomplet, mais toujours net : Paraplégie en contracture, avec déficit moteur très lourd dans les observations I et IV, plus discret dans les observations II et III, réflexes tendineux vifs, polycinétiques (Obs. IV),

diffusés (Obs. I), aréflexie cutanée abdominale et crémastérienne, clonus, réflectivité de défense.

Enfin dans tous les cas on retrouve le test le plus fidèle, sinon le plus facile à rechercher, du syndrome pyramidal : le Signe de BABINSKI, parfois mais non toujours bilatéral.

Là est sans doute l'essentiel du tableau clinique, mais il ne faudrait pas négliger l'importance des troubles de la sensibilité : Absents dans l'observation II où l'atteinte médullaire semble plus légère, ils existent dans les trois autres cas, différant d'ailleurs dans leur topographie et dans leur formule, mais portant le plus souvent à la fois sur les sensibilités superficielle et profonde (I, III).

Remarquons du reste qu'ils débordent en hauteur le territoire des troubles moteurs, à tel point que certains semblent en rapport avec un foyer myélitique plus haut situé que celui dont dépendent les troubles moteurs : C'est pourquoi l'on a pu avec quelque apparence de raison instituer un traitement radiothérapique sur deux champs médullaires.

Dans tous les cas, les paires crâniennes et les organes des sens sont restés intacts.

Notons également, ne serait-ce que pour éliminer le diagnostic de sclérose en plaques, l'absence de syndrome cérébelleux (sauf dans un cas où il fut d'ailleurs léger) et de nystagmus.

Somme toute, si un tel faisceau de symptomes, associé à l'absence de blocage à l'épreuve manométrique, permet d'affirmer sans erreur possible le diagnostic de myélite, cette riche symptomatologie ne possède en soi aucune originalité qui la distingue de celle des autres myélites, de quelque nature qu'elles soient.

E) EVOLUTION

Par contre l'étude de l'évolution nous fournira matière à des considérations plus intéressantes :

Un fait important ressort de cette étude et nous paraît devoir être retenu avant tout : c'est la possibilité d'une évolution par poussées successives, à plusieurs années de distance, et en dehors de toute reprise du traitement par l'Acétylarsan.

L'observation IV est à cet égard très instructive : Tout d'abord, le syndrome myélitique manifeste, dans son évolution immédiate, une tendance ascendante : Le 6 octobre 1939, c'est une paraplégie spasmodique banale. Mais on note une « ascension progressive et très importante des troubles parétiques ; le 11 Octobre, la paraplégie est complète ; grosse parésie du bras droit, sensation de striction thoracique ».

Par la suite se produit une régression partielle et une « stabilisation des lésions avec atteinte exclusive du membre inférieur ». Le traitement spécifique est repris, sans Acétylarsan, et fin Juillet 1944, soit près de 5 ans après la première atteinte, la myélite subit une nouvelle poussée, mais cette fois sous la forme quadriplégique, avec syndrome cérébelleux et syndrome infectieux.

Ainsi donc, le processus pathologique, qui paraissait définitivement fixé, s'est manifesté de nouveau avec une aggressivité accrue et une tendance ascendante, qui évoquent le syndrome de LANDRY.

Chez la malade de l'observation III, alors que les troubles parétiques s'améliorent, on assiste à l'installation progressive de troubles sensitifs et sympathiques NOUVEAUX, dans des territoires situés (au moins un d'entre eux) bien au-dessus du segment médullaire primitivement atteint.

Peu à peu, ces troubles nouveaux prennent le pas sur les troubles moteurs, et leur primauté apparaitra plus évidente encore lorsque, un an et demi après l'atteinte initiale, une nouvelle poussée aigüe n'affectera que le syndrome sensitif, laissant inchangés les syndromes moteur et réflexe.

Cependant on verra apparaître ultérieurement un symptome probablement pyramidal, mais indiscutablement nouveau, une instabilité de position du membre inférieur gauche.

Voilà donc une autre observation d'où ressort nettement le caractère évolutif de l'affection : Les multiples traitements entrepris depuis le début n'ont pas empêché le tableau clinique initial de se modifier, soit sous le mode progressif, soit sous le mode brutal de la poussée aigüe.

Dans les observations I et II, l'affection semble à première vue témoigner d'une évolutivité un peu différente : le syndrome myélitique semble avoir atteint d'emblée son maximum, et manifester par la suite une tendance à la régression. Cependant, le Docteur CHAVANY souligne la lenteur de la régression des troubles moteurs : huit mois après l'accident initial, qui fut pourtant relativement discret, la malade garde encore un net syndrome pyramidal.

Quant à la malade de l'observation I, un an après l'installation de sa paraplégie, elle marche facilement, mais ses reflexes tendineux sont encore exaltés et son cutané plantaire encore en extension. Elle a été perdue de vue depuis Juillet 1945, et nous n'avons aucun renseignement sur son état actuel.

Nous n'avons pas à émettre d'hypothèse gratuite dans un travail qui ne saurait être basé que sur des faits précis, mais sans doute n'est-il pas interdit de penser, en raison de la longueur de la période de latence relative entre les deux poussées présentées par le malade de l'observation IV (près de cinq ans), que les observations I et II s'enrichiront peut-être un jour de l'histoire de quelque poussée évolutive, surtout si l'on songe qu'elles datent respectivement de 1944 et de 1946.

Remarquons en effet que dans les observations III et IV, où grâce au recul du temps le devenir évolutif de la myélite apparaît si nettement, l'affection paraissait entrer, aus-

sitôt après l'accident initial, dans une phase de régression, et qu'à ce moment rien ne permettait de prévoir les rebondissements futurs de la maladie.

Quoi qu'il en soit, on n'a assisté dans aucun de nos cas à une parfaite « restitutio ad integrum », et tous les malades conservent de leur accident myélitique d'importantes séquelles, motrices ou sensitives, qui pèsent lourdement sur leur avenir fonctionnel.

La multiplicité des traitements entrepris n'a d'égale que la faiblesse de leur action et il ne semble pas qu'on puisse en de tels cas parler de guérison.

En résumé, l'accident que nous nous sommes attaché à décrire ne s'exprime pas suivant un schéma clinique rigoureusement univoque ; il existe dans les quatre observations que nous rapportons des variantes symptomatiques importantes, mais insuffisantes selon nous à faire rejeter l'unité clinique du syndrome. C'est pourquoi nous croyons possible de dresser une silhouette générale de l'affection, valable en tous cas pour l'ensemble de nos observations :

L'accident survient en général dès les premières injections d'Acétylarsan. Précédé de prodromes discrets, le tableau de la période d'état se précise soit progressivement, soit brutalement et revêt cliniquement l'aspect d'une myélite avec syndrome bipyramidal, troubles sphinctériens, troubles variables de la sensibilité, intégrité des paires crâniennes et de l'encéphale. La régression n'est jamais complète, les séquelles sont souvent lourdes.

L'évolution du processus peut se continuer à bas bruit, avec stabilisation des symptomes ou au contraire altération lente et progressive de la physionomie clinique. En outre, des poussées aigües, peuvent, sans cause connue, venir exacerber les signes déjà existants et créer des signes nouveaux,

réalisant parfois un syndrome ascendant susceptible d'atteindre le cervelet.

La possibilité d'une évolution par poussées successives semble bien être d'ailleurs le caractère le plus distinctif de ces myélites.

CHAPITRE IV

Pathogénie

a) Action de l'Acétylarsan

Malgré la rareté de l'accident dont nous venons d'esquisser la description clinique, la coexistence, dans les quatre cas que nous rapportons, d'une part d'un facteur étiologique précis (la cure d'Acétylarsan), et d'autre part d'une symptomatologie relativement uniforme, nous autorise à établir entre le traitement arsénical et la myélite une relation de cause à effet. Nous pouvons parler de myélite PAR l'Acétylarsan. Mais un important problème, celui de la pathogénie, n'est pas pour autant résolu : Comment l'Acétylarsan a-t-il pu provoquer une myélite, par quel processus a-t-il agi ?

A défaut de documents anatomo-pathologiques, nous sommes réduits à une discussion purement théorique. Il est d'ailleurs vraisemblable que l'aspect histologique des lésions médullaires en cause ne permettrait pas de conclusion définitive.

1°) LES DIVERSES HYPOTHESES

Nous avons volontairement limité notre étude aux myélites déterminées par l'Acétylarsan. Mais la littérature médicale offre de nombreux exemples de paraplégies survenues

à la suite de traitements arsénicaux, soit par le Stovarsol, soit par les arsénobenzènes.

BARBIER ET THEVENON [2], DEVIC [14], SEZARY [58] rendent le Stovarsol responsable des paraplégies survenant en cours de traitement. Pour ces auteurs, l'accident, qui témoigne d'une atteinte médullaire, relèverait d'une réactivation syphilitique.

Par contre, l'accord est loin de régner entre les auteurs sur la pathogénie des myélites postarsénobenzoliques : INTOLERANCE, CRISE NITRITOIDE, INTOXICATION, REACTIVATION SPECIFIQUE, BIOTROPISME NON SPECIFIQUE, HEMATOMYELIE, telles sont les diverses hypothèses envisagées par FORTINA [16], GOUGEROT [65 — Discussion], P. MARIE [76 — Discussion], PINARD [52], RABUT et MOUZON [56], SEZARY et BARBE [60], SEZARY et DUTHEIL [65].

Chacun penche en faveur de telle ou telle conception pathogénique et l'appuie d'une argumentation rigoureuse. Sans doute faut-il admettre que la pathogénie n'est pas absolument univoque et que c'est affaire de cas particuliers.

Nous ne pouvons entrer dans le détail de ces travaux. Nous n'en retiendrons que les hypothèses émises, nous proposant de rechercher dans quelle mesure chacune d'elles paraît applicable aux myélites par l'Acétylarsan.

2°) INTOLERANCE — CRISE NITRITOIDE

Nous croyons pouvoir éliminer d'emblée ces deux premières hypothèses : les accidents d'intolérance ne se conçoivent que comme des accidents paroxystiques, ne pouvant certainement pas, si l'on cesse l'administration du médicament, laisser des séquelles susceptibles de subir indéfiniment des poussées évolutives.

De même la crise nitritoïde, précisément parce qu'elle est une crise, ne saurait être retenue.

La discussion se circonscrit dès lors entre deux possibilités : *intoxication* ou *réactivation*, cette dernière pouvant porter soit sur le virus syphilitique, soit sur un virus non spécifique. (Nous dirions alors plus volontiers : Activation biotropique).

3°) ACTION TOXIQUE

Le neurotropisme de l'Acétylarsan est bien connu (MARTIN [42], SEZARY et BARBE [60,61,62]), aussi peut-on penser à une action toxique directe du médicament sur le névraxe, appliquant ainsi à la myélite la pathogénie que SEZARY, BARBE et DE FONT-REAULX invoquent pour la névrite optique.

Nous ne saurions cependant nous y arrêter, et ceci pour plusieurs raisons :

Dans les observations II, III et IV, l'apparition des accidents est trop précoce, et la dose administrée trop faible pour qu'on puisse parler d'intoxication.

Dans l'observation I, les accidents sont cette fois trop tardifs. L'étude pharmacologique de l'Acétylarsan a montré que son élimination était « immédiate, brutale, courte et abondante » (MAHOUX [41]), et se poursuivait « au maximum trois jours » (BOUCHE [7]). On comprend mal qu'un accident de nature toxique reste cliniquement latent pendant tout le mois qui suit la fin du traitement pour se révéler si brusquement et de façon aussi massive : (Obs. I).

La période optima d'apparition d'un accident toxique est la fin de la série médicamenteuse.

Or cela ne se voit dans aucun de nos cas.

Enfin, l'existence de poussées successives survenant en dehors de toute reprise du traitement et plusieurs années après l'accident initial ne s'accorde guère avec la notion d'intoxication.

4°) ACTION REACTIVANTE SPECIFIQUE

Nous n'accorderons pas plus de crédit à l'hypothèse d'une neuro-réactivation syphilitique.

Tout d'abord, deux sur quatre de nos malades sont indemnes de toute syphilis [Obs. I et III].

Chez un autre elle est pour le moins douteuse (Obs. II).

Seul le malade de l'observation IV est sûrement syphilitique. Est-ce à dire que sa myélite est de nature spécifique ?

Il n'est pas douteux que l'Acétylarsan, en raison de son faible pouvoir curateur, est particulièrement propre à réactiver une lésion syphilitique. Mais notre malade a reçu, avant sa cure d'Acétylarsan, un traitement antisyphilitique correct et plurimédicamenteux : condition peu propice à une réactivation.

D'autre part, les ponctions lombaires faites au cours des deux poussées aigües ne révèlent aucune des anomalies du liquide céphalo-rachidien propres à la syphilis. Et même s'il existe dans les myélites syphilitiques « des cas où il n'y a aucune altération du liquide céphalo-rachidien, ni préalable, ni concomitante, parce que l'atteinte de la moëlle est purement vasculaire, avec un minimum de participation méningée » (PLANQUES [53]), rappelons que SEZARY [58] fait des anomalies du liquide céphalo-rachidien le test principal de la neuro-réactivation spécifique.

Soulignons enfin que ce malade a reçu un deuxième traitement antisyphilitique de quatre ans entre la première et la deuxième poussées myélitiques.

Somme toute, l'atmosphère n'est pas à la réactivation, pas plus d'ailleurs que dans l'observation II où l'on note, à côté de l'absence de tout stigmate hérédo-spécifique, une stricte intégrité du liquide céphalo- rachidien.

5°) ACTIVATION BIOTROPIQUE

Il ne nous reste donc plus qu'une hypothèse à envisager, celle de la réactivation ou plus exactement de l'activation

par l'Acétylarsan d'un virus neurotrope non spécifique. En d'autres termes, peut-on faire de l'accident décrit un accident biotropique ?

De tels faits ont été couramment observés, sous leur forme cutanée ou hépatique (Erythèmes, Ictères biotropiques) au cours de traitements par les arsénobenzènes. Peuvent-ils avoir pour cadre le système nerveux ?

Une étude récente de C. LEVADITI [38] montre que le système nerveux peut se comporter comme un réservoir de virus : Il peut s'établir entre les germes pathogènes et le tissu nerveux qui les héberge une « symbiose » si parfaite qu'elle échappe à l'observation clinique : « Le névraxe se comporte comme un système tissulaire éminemment apte à accomplir le rôle de réservoir de virus (ultra-germes, spirilles, protistes), pendant une durée parfois considérable, sans que l'organisme s'en ressente visiblement... La vie, et dans certaines circonstances l'intégrité fonctionnelle apparente du névraxe, organe essentiel, sont donc compatibles avec un état infectieux latent, que seule l'expérimentation met en lumière ».

L'auteur démontre la réalité du phénomène pour la maladie de NICOLAS-FAVRE, l'infection recurrentielle, la syphilis et certaines neuroprotozooses, mais cette énumération n'est pas limitative.

Dans les cas qui nous intéressent ne pourrait-on concevoir que l'Acétylarsan ait agi en tant que révélateur de cet « état infectieux latent » dont parle LEVADITI ?

Déjà en 1935 GOUGEROT [65 — Discussion] soupçonnait les traitements arsénicaux de jouer parfois ce rôle, même en dehors de toute syphilis nerveuse :

« Mes observations prouvent qu'au cours de la syphilis on peut observer des hybrides de syphilis et d'encéphalite léthargique, de poliomyélite à virus filtrant, notamment de myélite ascendante avec atteinte du bulbe et même de l'en-

céphale, *que ces mêmes virus peuvent par biotropisme être déclenchés par des traitements arsénicaux chez des syphilitiques et chez des non syphilitiques* (par exemple, chez un *non syphilitique* atteint de lichen plan *le* 190 *a provoqué une myélite ascendante*) ».

JAUSION [65 — Discussion] appuie l'opinion de GOUGEROT et cite l'exemple d'un homme atteint de maladie d'ARAN-DUCHENNE présumée syphilitique et qui mourut en six ans par atrophie des muscles respiratoires malgré « un traitement antisyphilitique plurimédicamenteux et herculéen ».

Ce n'est donc pas à des faits absolument nouveaux que nous faisons allusion.

Quoi qu'il en soit, si nous admettons que chacun de nos malades détenait dans sa moëlle, à l'état latent, le germe d'une infection neurotrope, et si nous faisons de l'Acétylarsan le révélateur de cet état infectieux, nous expliquons du même coup l'apparition en général précoce des accidents (il s'agit d'une action en quelque sorte catalytique du médicament), l'évolution indéfinie de la myélite et l'existence de poussées successives (l'infection ayant une évolutivité propre, indépendante de la cause déclenchante), enfin l'allure infectieuse de la deuxième poussée aigüe chez le malade de l'observation IV.

Ainsi s'éclaire la disproportion entre la modestie de la cause provocatrice et la gravité des conséquences cliniques.

Nous croyons pour notre part que la myélite de l'Acétylarsan peut entrer dans le grand cadre nosologique des affections à virus neurotropes, telles que la poliomyélite et l'encéphalite de Von ECONOMO Elle est voisine de la première par sa localisation médullaire, et de la deuxième par son évolutivité ; et sa résistance aux divers traitements ne peut que nous confirmer dans cette opinion. N'a-t-on pas vu d'autre part, dans un de nos cas (Obs IV), s'ébaucher un

syndrome ascendant, de même qu'on voit le syndrome de LANDRY venir compliquer la poliomyélite ?

La rareté de l'accident s'expliquerait alors par le fait que, pour se produire, il nécessite un terrain spécial, à savoir un organisme porteur dans son névraxe d'un virus avec lequel s'est établie une sorte de « symbiose » cliniquement silencieuse : de tels faits ne sont sans doute pas courants.

b) Mécanisme d'action

Nous ne saurions conclure de façon certaine en ce qui concerne le mécanisme d'action de ce virus que nous incriminons. Atteint-il le névraxe directement, ou indirectement par voie vasculaire ?

En d'autres termes, s'agit-il de lésions directes de dégénérescence médullaire, ou de la constitution de petits foyers hémorragiques disséminés ?

Ici se fait sentir lourdement l'absence de données histopathologiques.

Cependant nous pensons que l'hypothèse de petits raptus hémorragiques, répartis dans la moëlle, en hauteur et en largeur, de façon irrégulière et capricieuse, rend le mieux compte de l'allure de la myélite : début brusque ou au moins rapide, aspect massif au début, caractère variable des troubles de la sensibilité, possibilité d'une atteinte sympathique au niveau de la colonne de CLARKE (Obs III) existence de plusieurs foyers myélitiques sans systématisation nette (Obs I, III, IV).

La résorption de ces hémorragies avec persistance de cicatrices expliquerait la régression partielle, et seulement partielle des symptomes, et l'on peut imaginer sans peine qu'un retour offensif du processus, se produisant soit silencieusement, soit bruyamment au cours d'une poussée aigüe puisse, en raison du caractère capricieux de la répartition topo-

graphique des foyers, créer des signes nouveaux et même un syndrome ascendant.

Il ne convient pas cependant d'exagérer le caractère capricieux du processus, car un élément clinique est absolument constant et, semble-t-il, nécessaire : c'est l'atteinte du faisceau pyramidal.

Si nous parlons de petits foyers hémorragiques et non de l'hématomyélie dont FORTINA [16], RABUT et MOUZON [56] font le substratum des paraplégies postarsenobenzoliques, c'est que, dans aucune de nos observations, on n'a pu mettre en lumière la dissociation thermo-algésique, qui caractérise le syndrome syringomyélique.

Nous n'attachons bien entendu à ces conceptions pathogéniques que la valeur d'une hypothèse, mais il est certain qu'elles ne sont en aucune façon incompatibles avec ce que nous savons de l'allure clinique et évolutive de l'affection en cause.

EN RESUME, la myélite par l'Acétylarsan est selon nous un accident de biotropisme : le médicament fait en l'occurrence office de catalyseur d'une affection qui par la suite évolue pour son propre compte et indépendamment de lui. L'existence de petits raptus hémorragiques médullaires nous semble l'hypothèse la plus propre à rendre compte de la physionomie clinique de l'accident.

Conclusions

1°) Dans le cadre des accidents nerveux imputables à l'Acétylarsan, et dont certains, tels les névrites optiques, sont connus de longue date, il y a lieu d'intégrer les accidents myélitiques.

2°) Ces myélites sont rares. Elles ont été cependant signalées à deux reprises dans la littérature médicale.

3°) Leur physionomie clinique est dépourvue de spécificité : il s'agit de paraplégies d'intensité variable avec syndrome bipyramidal, troubles sphinctériens temporaires, troubles de la sensibilité à topographie imprécise.

L'évolution est en général lente, chronique, avec possibilité de poussées évolutives d'allure parfois infectieuse, et pouvant manifester une tendance ascendante. La guérison n'est le plus souvent pas totale et se fait avec séquelles parfois graves.

4°) La pathogénie de ces accidents demeure incertaine et discutable.

Il semble qu'on puisse éliminer les hypothèses d'intoxication médicamenteuse ou de neuro-réactivation spécifique.

Il nous paraît plus logique d'incriminer l'activation biotropique d'un virus neurotrope qui pourrait exercer ses méfaits en créant des lésions de nature vasculaire.

Toulouse, le 28 Mars 1947.

Vu : *Le Président de Thèse,*

A. NANTA.

Vu : *Le Doyen,*

CALVET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, 8 Avril 1947.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Nom de l'auteur	Réf. N°	*Indication*
Ch. Abadie	1	« Des méfaits des composés arsénicaux et bismuthiques en thérapeutique oculaire». Annales de Dermatologie, 19 Avril 1928, P. 319.
Barbier et Thevenon	2	« Accidents de syphilis viscérale chez des P. G. traités au Stovarsol ». Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 22 Décembre 1931, in Lyon Médical, N° 8, 21 Février 1932, P. 238.
A. Baudouin, R. Largeau et A. Busson.	3	« Sur quelques accidents au cours du traitement de la P. G. par le Stovarsol sodique ». Paris Médical, 6 Août 1932, P. 126.
E. Bernstein.	4	« Arsenlahmung nach intramuskularer Acétylarsan injektion ». Klinische Wochenschrift, Novembre 1930, P. 2.131.
E. G. Berthier.	5	«Contribution à l'étude de l'Acétylarsan». Thèse Toulouse, Mai 1929.
A. Bocage.	6	« Les névrites à la suite d'injections arsénicales. Leur traitement par l'hyposulfite de Na ». La Vie Médicale, N° 2, 25 Janvier 1932, P. 85.
E. Bouche.	7	« Du traitement de la syphilis par l'acétylarsan ». Thèse Lyon, 13 Juin 1923.
Carlotti.	8	« Névrites optiques arsenicales avec autres manifestations toxiques du système nerveux et participation probable des centres optiques ». Revue d'Oto-Neuro-Opht. T. XI, 6 Juin 1933.
Chatellier, Mahoux et Valdiguie.	9	« L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis ». Annales de Dermatologie, 17 Mai 1923, P. 277.

Chatellier et Laurentier	10	« Acétylarsan et Liquide céphalo-rachidien ». Annales de Dermatologie, 8 novembre 1923, P. 447.
P. Combemale et A. Trinquet.	11	« Sur le traitement de la P.G. par l'Acétylarsan ». Echo Médical du Nord, 9 Mars 1929, N° 451, P. 109.
G. Dargein et Doré.	12	« Un cas de mort par le Tréparsol ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 26 Novembre 1926, P. 1.653.
Mme E. Delanoe.	13	« Essai de traitement des Hérédo-syphilitiques par l'Acétylarsan en injections sous-cutanées ». Marseille Médical, N° 28. 5 Octobre 1925, P. 1.572.
Devic	14	DISCUSSION à la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, séance du 5 Janvier 1932, in Lyon Médical, N° 10, 6 Mars 1932.
Dracoulides et Vejirtjis	15	« Incidents et accidents causés par l'Acétylarsan ». Annales de Dermatologie, 19 Avril 1928, P. 334.
Fortina	16	ANALYSE, in Annales de Dermatologie, 1937, P. 92 de : « Sur la pathogénie de la myélite postarsénobenzolique », article paru dans : Il dermosifilografo, N° 9, Septembre 1936, P. 478.
Fourneau, Navarro-Martin, monsieur et madame Trefouel	17	« Les dérivés de l'acide phénylarsinique (As pentavalent) dans le traitement des trypanosomiases et des spirilloses expérimentales ». Annales de l'Institut Pasteur, N° 6, Juin 1923, P. 551.
Fourneau, monsieur et madame Trefouel, madame de Lestrange-Trevise	18	« Les dérivés de l'acide phénylarsinique (As pentavalent) dans le traitement des trypanosomiases » (2me mémoire). Annales de l'Institut Pasteur N° II, Novembre 1926, P. 933.
Fournier, Guenot et Schwartz	19	« Premiers résultats du traitement de la syphilis par l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude) ou 189 ». Annales de l'Institut Pasteur, N° I, Janvier 1922, P. 53.
Fournier, Guenot et Schwartz, Levaditi et Navarro-Martin	20	« Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou Stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis ». Annales de l'Institut Pasteur, N° II, Novembre 1922, P. 729.

J. Gadrat — 21 — « Les myélites à la suite d'injections d'Acétylarsan ». Annales de Dermatologie, N° 3, Mars 1946, P. 138.

M. A. Galliot — 22 — « Traitement de la syphilis pendant la grossesse ». Annales de Dermatologie, 10 Juin 1926, P. 416.

Y. Goas — 23 — « Traitement de la syphilis de la femme enceinte et du nourrisson par l'Acétylarsan ».
Thèse Lyon, 11 Décembre 1926.

H. Gougerot — 24 — « La Syphiligraphie et la Dermatologie en 1921 ». La Médecine, Novembre 1921, P. 85.

25 — « Etat actuel de l'arsénothérapie ». Le Journal Médical Français, T. XII, N° 3, Mars 1923, P. 110.

26 — « Les nouvelles médications antisyphilitiques ». La Médecine, Juin 1924, P. 3.

27 — « Généralités sur le traitement actuel de la syphilis ». Le Monde Médical, N° 820, 1er-15 Décembre 1932, P. 989.

R. Guebel — 28 — « Recherche sur la tolérance de l'appareil optique à l'Acétylarsan ». Thèse Paris 1936.

J. Hamon — 29 — « L'Acétylarsan dans le traitement des affections syphilitiques du pharynx et du larynx ». Thèse Lyon 1925.

J. A. Kolmer, Miss Rule — 30 — « Note on the trypanocidal and spirocheticidal properties of Acetylarsan ». American Journal of Syphilis, Janvier 1932, P. 73.

Lacapere — 31 — « Réflexions sur l'Acétylarsan ». Annales des maladies vénériennes, Mars 1926, P. 176.

R. Lamouroux — 32 — « Acétylarsan dans le traitement de la syphilis. Sa tolérance chez les tuberculeux». Thèse Montpellier, 27 Juillet 1929.

A. Lassueur — 33 — « Erythrodermie, ictère après injections d'Acétylarsan ». Revue Médicale de la Suisse Romande, N° 13, 25 Novembre 1925, P. 817.

Ch. Laurent — 34 — « Réflexions sur le traitement de la syphilis ». La Loire Médicale, N° 10, Octobre 1922, P. 647.

35 « Traitement de la syphilis par l'oxyacétylaminophénylarsinate organique ». Annales des maladies vénériennes, Juillet 1923, P. 497.

36 « Traitement de la syphilis par l'oxyacétylaminophénylarsinate organique ». Annales des maladies vénériennes, Avril 1924, P. 241.

37 « Six années d'emploi de l'oxyacétylaminophénylarsinate organique (Acétylarsan) dans le traitement de la syphilis ». Annales des maladies vénériennes, Novembre 1927, P. 801.

C. Levaditi 38 « Le système nerveux, réservoir de virus». La France Médicale, N° 8, Octobre 1945, P. 9.

R. Levannier 39 « Etude sur la syphilis oculaire ». Thèse Paris 1932.

Louste et B. Griffiths 40 « Amaurose subite à la suite d'injections d'Acétylarsan ». Annales de Dermatologie, 7 Juillet 1932 P. 1237.

Mahoux 41 « Le traitement de la syphilis par l'Acétylarsan ». Thèse Toulouse, Novembre 1923.

R. A. Martin 42 « L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse ». Thèse Lyon, 17 Décembre 1925.

E. May 43 « Un cas de mort par le Tréparsol ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 Juillet 1926, P. 1.176.

Milian et Garnier 44 ,«Apoplexie séreuse par le Tréparsol ». Revue Française de Dermatologie et de Vénéréologie, N° 6, Juin 1928, P. 359.

F. W. Mott 45 « An address on modern methods of diagnosis and treatment of syphilis of the nervous system ». The Lancet, 6 Janvier 1923, P. 1.

A. Moulinie 46 « L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis ». Thèse Montpellier, 21 Juillet 1926.

Tatiana Ossipoff 47 « Traitement de la syphilis oculaire par l'Acétylarsan ». Thèse Lyon, 2 Juillet 1926.

L. M. Pautrier 48 « Erythrodermie exfoliante, puis poussée aigüe de psoriasis généralisé, consécutive au traitement d'un psoriasis par des injec-

tions d'Acétylarsan ». Annales de Dermatologie, (Réunion de Strasbourg) 18 Janvier 1925, Page (R. S.) 58.

49 « A propos de l'emploi des arsenics pentavalents ». Annales de Dermatologie, 10 Novembre 1932, P. 1314.

G. Petges 50 « Les traitements modernes de la syphilis ». Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux, N° 30, 24 Juillet 1937, P. 467.

Mme S. Pilgrain 51 « L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse ». Thèse Montpellier, 2 Juillet 1927.

M. Pinard 52 « Les paraplégies survenant au cours des traitements arsénicaux ». Annales de Dermatologie, 10 Juillet 1919, P. 253,

J. Planques 53 « La syphilis médullaire ». Cours de pathologie médicale de la Faculté de Médecine de Toulouse, Janvier-Février 1944, 10me leçon, P. 33.

Pomaret 54 Qu'est-ce que la crise nitritoïde ? ». La Médecine, Novembre 1921, P. 107.

R. Rabut 55 « Les arsenicaux pentavalents dans le traitement de la syphilis ». Bulletin Médical, N° 8, 23 Février 1935, P. 139.

R. Rabut et J. Mouzon 56 « Myélite à la suite de Novarsénobenzol». Annales de Dermatologie, 10 Novembre 1932, P. 1423.

E. Roques et Chatellier 57 « Chylurie filarienne et Acétylarsan ». Annales de Dermatologie, 15 Janvier 1925, P. 27.

A. Sezary 58 « L'As pentavalent dans le traitement de la syphilis ». Le Monde Médical, N° 820, 1er-15 Décembre 1932., P. 1.041.

A. Sezary et A. Barbe 59 « Traitement de la syphilis nerveuse par l'As pentavalent ». Le Progrès Médical, N° 13, 28 Mars 1925, P. 455.

60 « La posologie et le mode d'emploi du Stovarsol sodique dans la P. G. ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 11 Mars 1932, P. 388.

61 « La Névrite optique de l'Arsénic pentavalent est-elle évitable ? ». Annales de Dermatologie, 8 Décembre 1932, P. 1609.

62 « Etude sur quelques cas de névrite optique arsénicale ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 9 Décembre 1932, P. 1617.

A. Sezary et P. de Font-Reaulx 63 « La névrite optique de l'arsénic pentavalent ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd des Hôp. de Paris, 9 Décembre 1932, P. 1610.

64 « Névrite optique consécutive à des injections d'Acétylarsan chez un vieillard ». Annales de Dermatologie, 12 Novembre 1936, P. 1693.

A. Sezary et P. Dutheil 65 « Paraplégie postarsénobenzolique ». Annales de Dermatologie, 14 Mars 1935, P. 487.

A. Sezary et P. Levy 66 « Toxicité comparée du Stovarsol sodique et de l'Acétylarsan chez le lapin ». Annales de Dermatologie, 11 Janvier 1934, P. 78.

A. Sezary et M. Pomaret 67 « L'action antisyphilitique et spirillicide de l'acide oxyacétylaminophénylarsinique (190 de Fourneau) ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23 Février 1923, P. 318.

68 « L'action spirillicide des composés arsenicaux 914 et 190 administrés par voie buccale ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 20 Avril 1923, P. 595.

R. Suberbielle 69 « L'Acétylarsan dans la dysenterie amibienne et quelques autres affections à protozoaires ». Thèse Lyon, 26 Mars 1926.

F. Terrien 70 « Atrophie optique observée à la suite d'injections d'atoxyl ». Annales des maladies vénériennes, Octobre 1907, p. 755.

71 «Des complications oculaires après emploi des Arsénobenzènes ». Archives d'ophtalmologie, Septembre 1.929, P. 513.

72 « Les réactions des globes oculaires aux arsénobenzols ». Le Progrès Médical, N° 39, 28 Septembre 1929, P. 1605.

F. Thiebaut, R. Houdart et B. Barré 73 « Myélite postarsenicale ». Société de Neurologie, Séance du 7 Décembre 1944, in Revue Neurologique Tome 77, N° 11-12, 1945.

Mme Tissot-Daguette 74 « Troubles visuels après injections d'Acétylarsan ». Thèse Paris 1933.

Touraine, Fouet et Gole	75	«Rareté des troubles de la vue et de l'ouie par arsénicaux pentavalents ». Annales de Dermatologie, 8 Décembre 1932, P. 1611.
Variot et Bouquier	76	« Polynévrite consécutive à un traitement par l'Arsénobenzol. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 19 Juillet 1.918, P. 783.
R. Worms	77	« Accidents cérébraux graves consécutifs à l'administration, par voie vaginale, d'un comprimé de Stovarsol ». Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N° 2, 30 Janvier 1939, P. 50.
X...	78	« Note sur l'Acétylarsan et ses dangers possibles ». Loire Médicale, 1924, P. 654.